

Citrus aurantium Blossom and Preoperative Anxiety

Mahmood Akhlaghi ¹, Gholamreza Shabaniyan ², Mahmoud Rafieian-Kopaei ³, Neda Parvin ⁴, Mitra Saadat ⁵,
Mohsen Akhlaghi ⁶

Summary: Akhlaghi M, Shabaniyan G, Rafieian-Kopaei M, Parvin N, Saadat M, Akhlaghi M – *Citrus aurantium* Blossom and Preoperative Anxiety.

Background and objectives: Reducing anxiety is very important before operation. Preoperative visit and use of premedication are popular methods to achieve this goal, but the role of anxiolytic premedication remains unclear and postoperative side-effects may result from routine premedication. *Citrus aurantium* is used as an alternative medicine in some countries to treat anxiety, and recently the anxiolytic role of this medicinal plant was established in an animal model study. The aim of this study was to assess the anxiolytic effect of *Citrus aurantium* blossom on preoperative anxiety.

Methods: We studied 60 ASA I patients undergoing minor operation. In a randomized double-blind design, two groups of 30 patients received one of the following oral premedication two hours before induction of anesthesia: 1) *Citrus aurantium* blossom distillate 1 mL.kg⁻¹ (C-group); 2) Saline solution 1 mL.kg⁻¹ as placebo (P-group). Anxiety was measured before and after premedication using the Spielberger state-trait anxiety inventory (STAI-state) and the Amsterdam preoperative anxiety and information scale (APAIS) before operation.

Results: After premedication, both the STAI-state and the APAIS scales were decreased in C-group ($p < 0.05$); while exhibiting no significant changes in P-group.

Conclusions: *Citrus aurantium* blossom may be effective in terms of reduction in preoperative anxiety before minor operation.

Keywords: *Citrus*; Flowers; Preoperative Care; Anxiety; Ambulatory Surgical Procedures.

©2011 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

INTRODUCTION

There is no doubt that people awaiting surgery experience anxiety ¹ This phenomenon is closely related to fear from a new unfamiliar environment, fear of surgery and death ². Incidences of preoperative anxiety have been reported from 11% to 80% of adult patients. Related to this large number of preoperative anxious patients, preoperative anxiety could influence on the course and outcomes of surgical treatments ³.

The correlation between preoperative anxiety and some complications such as postoperative pain, postoperative intravenous sedation, or more anesthetic requirements have been established by some studies ⁴⁻⁷. Maranets et al. ⁵ found that high baseline anxiety level predicts increased intraoperative anesthetic requirements and they suggest that anesthesiologists should modify the initial induction dose based on the anxiety level exhibited by patients.

Reducing anxiety is very important before operation. Several methods have been suggested towards reducing or controlling this psychological problem related to operation. Pre-anesthesia assessment in an outpatient clinic as well as visit during hospitalization in the evening just before surgery may reduce preoperative anxiety ⁸.

Besides the advantages of preoperative visit and reassurance of the patient before surgery, premedication with anxiolytic and sedative drugs may reduce preoperative anxiety ⁹. On the other hand, the role of anxiolytic premedication remains unclear and postoperative side-effects may result from routine premedication ¹⁰.

Citrus aurantium, commonly known as *sour orange* or *bitter orange* (local name in Iran: *Nareng*) is produced in Northern and Southern Iran. Traditionally, *Citrus aurantium* is used as an alternative medicine in some countries to treat anxiety, insomnia and as an anticonvulsant, suggesting depressive action upon the central nervous system (CNS) ¹¹. In an anxiety model study, *Citrus aurantium* was able to enhance the sleeping time induced by barbiturates. In animal model, this sedative effect was in accordance with traditional use of *citrus aurantium* ¹¹.

Received from Medicinal Plants Research Center, (Shahrekord University of Medical Sciences), Shahrekord, Iran.

1. MD; Associate Professor of Anesthesiology, Anesthesiology Department, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

2. MD; Assistant Professor of Anesthesiology, Medicinal Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

3. PhD; Professor of Pharmacology, Medicinal Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

4. MA; Lecturer of Nursing, Medicinal Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

5. MD; General Practitioner, Medicinal Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

6. Pharmacy Student, Shiraz University of Medical Sciences, International Branch, Shiraz, Iran

Submitted on March 4, 2011.

Approved on March 28, 2011.

Correspondence to:

Dr. Gholamreza Shabaniyan

Medicinal Plants Research Center

Shahrekord University of Medical Sciences,

8815713471 – Shahrekord, Iran

E-mail: akhlaghi236@yahoo.com

In spite of traditional use of *Citrus aurantium* for reducing anxiety and its sedative effect in animal model ¹², we believe that preoperative anxiolytic effect of *Citrus aurantium* blossom has not been studied so far. The present study was designed to assess the effect of *Citrus aurantium* blossom on preoperative anxiety in patients scheduled for elective minor surgery.

METHODS

Ethical approval for this study (Ethical Committee No. 87-8-4) was provided by the Ethical Committee of Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran (Prof. H. Yousefi) on February 9, 2009. Written informed consent was obtained from 60 consecutive outpatients, aged 15-60 year, ASA physical status I scheduled for lower limb minor operation under general anesthesia. Preoperative visit was done by an anesthetist the day before operation. Exclusion criteria were coexisting CNS diseases, malignancy, a variety of neuropsychological disorders, use of medications including drugs related to surgery, and any history of smoking or opium addiction, as well as any cardiovascular disease. None of the patients had previous anesthesia and surgical experiences as well as any history of hospitalization. Routine sedative premedication was not offered to patients participating in this study, instead premedication with either *Citrus aurantium* blossom distillate (CABd) or placebo was assumed for two groups of study two hours before operation. Patients enrolled in this study were assigned into two groups of 30 each; using a computer-based random allocation and double blind manner.

Fresh petals and stamens of *Citrus aurantium* blossoms were collected from adult sour orange plants, existing in south Iran, at Medicinal Plants Research Center of Shahrekord University of Medical Sciences. *Citrus aurantium* blossom distillate (CABd) was obtained by steam distillation and then protected until pharmacological assays. CABd was standardized based on measurement of linalool, total phenolic and flavonoid compounds as follows:

Linalool concentration was determined by a reversed phase HPLC method (C18 column, Agilent, Germany) ¹³. An ultraviolet (UV) detector was used with wavelength of 254 nm to obtain the chromatograph corresponding to linalool. Mobile phase consisted of 0.05 M phosphate buffer (pH adjusted to 3) and acetonitrile at a rate of 50:50. Flow rate was 1.3 mL.min⁻¹ and injection volume was 100 µL. A standard curve was drawn using the area under the curves resulted from different doses of linalool. The experiment was repeated for three times and the amount of linalool in the sample was determined using this standard curve.

The amount of total phenolic compounds in CABd was determined colorimetrically with the Folin-Ciocalteu reagent, using the method described by Kim ¹⁴. A solution of 5 mL CABd or Gallic acid (standard phenolic compound) was mixed with Folin Ciocalteu reagent (1:10 diluted with distilled water) and aqueous Na₂CO₃ (4 mL, 1 M). The mixtures were allowed to stand for 15 min and the total phenols were determined by colorimetry at 765 nm. A standard curve was prepared using

0, 50, 100, 150, 200, and 250 mg.L⁻¹ solutions of Gallic acid in methanol: water (50:50, v/v). Total phenol values were expressed in terms of Gallic acid equivalent (mg.g⁻¹), which is a common reference compound. The experiment was repeated for three times.

The amount of total flavonoids in the CABd was determined using colorimetric method as described by Chang ¹⁵. A solution of 0.5 mL of CABd or Rutin (standard flavonoid compound) was mixed with 1.5 mL of methanol, 0.1 mL of 10% aluminum chloride, 0.1 mL of 1 M potassium acetate and 2.8 mL of distilled water and remained at room temperature for 30 min. Then the absorbance of the reaction mixture was measured at 415 nm with a double beam spectrophotometer (Unico UV-2100, Japan). The calibration curve was prepared using Rutin solutions at concentrations of 25 to 500 ppm in methanol. The experiment was repeated for three times. Total flavonoids were expressed in terms of Rutin equivalent (mg.g⁻¹), which is a common reference compound.

The retention time of linalool with the condition described in Methods section was 2.8 min. The amount of linalool in the sample was 10 ppm (part per million). Total phenolic contents of CABd were 33 ± 0.4 mg.g⁻¹ equivalent to Gallic acid and the total flavonoids in CABd were 29 ± 0.2 mg.gr⁻¹ equivalent to Rutin.

The average amounts of total flavonoid and phenolic compounds were 29 ± 0.2 (mg.g⁻¹ Rutin) and 33 ± 0.4 (mg.gr⁻¹ Gallic acid), respectively. The linalool concentration in the sample was 10 ppm. Finally, the concentrations of total flavonoid, phenolic compound and linalool in CABd were 29 mg.mL⁻¹, 33 mg.mL⁻¹ and 0.01 mg.mL⁻¹, respectively.

Preoperatively, all patients were admitted to the same holding area near the operating room while waiting for outpatient surgery. For all subjects the environment, the nursing staff and the anesthesiologist as well as the psychologist were the same in the holding area. As a baseline, preoperative anxiety was assessed using both State-Trait Anxiety Inventory (STAI-state) and Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) by an expert psychologist. Heart rate (HR) and blood pressure (BP) were also obtained two hours before operation just before premedication in the holding area by a nurse anesthetist. Then subjects of the two groups received oral CABd 1 mL.kg⁻¹ as test (C - group) or Saline solution 1 mL.kg⁻¹ as placebo (P - group), respectively; according to a computer based randomization just after collecting the baseline values. Two hours later right before inducing anesthesia anxiety was assessed using the same methods by other anesthesiologist and psychologist who were blinded to the groups and patients' baseline values.

The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) is a 40-item self report measure that contains 20 items measuring state anxiety and 20 items measuring trait anxiety ². Total scores for state and trait sections separately range from 20 to 80 with higher scores denoting higher levels of anxiety. Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) consist of 6 questions and ranged from 6-30. The APAIS was further subdivided into subscales in order to separate anxiety about anesthesia (sum of anesthesia anxiety "sum A" questions

one and two), anxiety regarding surgery (sum of surgery anxiety "sum S" questions four and five) and a total of two scores (sum of combined anesthesia and surgery anxiety "sum C = sum A + sum S")¹⁶. In this study, we used state component of STAI (range 20-80) and sum C component of APAIS (range 4-20) to evaluate preoperative anxiety.

Both heart rate (HR) and blood pressure (BP), which have been widely used as dependent variables in behavioral studies to alter levels of anxiety and are frequently cited as physiological indices of stress in psychology, aviation medicine, and anesthesia² were obtained in two steps as baseline and just before induction of general anesthesia.

Regarding the normal distribution of variables, the data between groups were analyzed using Chi-Square and independent *t* tests and the data within groups were analyzed using paired *t* test. In all tests, a *p*-value < 0.05 was considered to indicate statistical significance.

RESULTS

Sixty patients were enrolled and completed the study. Chi-Square test demonstrated no significant difference among male and female distribution between groups. According to independent *t* test no significant differences were seen between

groups in terms of age, baseline values of STAI-state, APAIS, and baseline hemodynamic values. (Table I)

Paired Student's *t* test showed that patients in C-group were significantly less anxious than patients in P-group when both STAI-state and APAIS were considered for anxiety evaluation (*p* < 0.05). Hemodynamic variables (except pulse rate in group P), were not changed within the two groups after premedication when paired *t* test was used. (Tables II and III)

DISCUSSION

Preoperative anxiety is not only an unpleasant emotional state but may lead to significant psychological and physiological disorders¹⁶. The main finding of this study is that the anxiolytic effect of *Citrus aurantium* blossom distillate (CABd) when used orally was highly significant as measured by STAI-state and APAIS. Both STAI-state and APAIS were decreased by CABd. On the other hand, neither STAI-state nor APAIS was changed in the placebo group.

We found no studies related to the effect of CABd on preoperative anxious situation or even anxiolytic effect of this herbal medicine in human in the literature review. Only a few studies

Table I – Data of Baseline STAI-State, APAIS, and Hemodynamic Values

Variables	C-group (Mean ± SD)	P-group (Mean ± SD)	95% Confidence Interval		p-value
			Lower	Upper	
Age* (Year)	32.40 ± 11.72	29.33 ± 9.55	-2.45	8.59	0.271
STAI-state*	52.23 ± 10.35	52.60 ± 9.79	-5.57	4.84	0.888
APAIS*	10.90 ± 2.09	10.80 ± 2.36	-1.05	1.25	0.863
Pulse Rate* (bpm)	79.46 ± 12.29	81.80 ± 13.65	-9.04	4.38	0.489
Systolic BP* (mmHg)	122.00 ± 8.76	125.33 ± 13.46	-9.20	2.53	0.260
Diastolic BP* (mmHg)	85.33 ± 7.91	84.50 ± 10.55	-3.98	5.65	0.731

STAI-state: state anxiety score of the standard Spielberger state-trait anxiety inventory; APAIS: Amsterdam preoperative anxiety inventory scale; * No significant differences were seen between groups using independent *t* test.

Table II – Differences of STAI-State, APAIS, and Hemodynamic Values before and after Premedication in C-group

Variables	Differences (Mean ± SD)	Standard Error (Mean)	95% Confidence Interval		p-value
			Lower	Upper	
STAI-state*	7.30 ± 6.53	1.19	4.85	9.74	0.000
APAIS*	1.80 ± 0.80	0.14	1.49	2.10	0.000
Pulse Rate* (bpm)	1.50 ± 4.21	0.76	-0.07	3.07	0.061
Systolic BP (mmHg)	1.33 ± 8.50	1.55	-1.84	4.50	0.397
Diastolic BP (mmHg)	0.10 ± 1.86	0.34	-0.59	0.79	0.771

STAI-state: state anxiety score of the standard Spielberger state-trait anxiety inventory; APAIS: Amsterdam preoperative anxiety inventory scale; * Significant difference using paired *t* test (*p* < 0.05).

Table III – Differences of STAI-State, APAIS, and Hemodynamic Values before and after Premedication in P-group

Variables	Differences (Mean \pm SD)	Standard Error (Mean)	95% Confidence Interval		p-value
			Lower	Upper	
STAI-state	-0.60 \pm 2.58	0.47	-1.56	0.36	0.213
APAIS	0.26 \pm 1.11	0.20	-0.14	0.68	0.199
Pulse Rate* (bpm)	1.96 \pm 4.68	0.85	0.21	3.71	0.029
Systolic BP (mmHg)	-1.86 \pm 7.80	1.42	-4.78	1.04	0.201
Diastolic BP (mmHg)	0.26 \pm 6.24	1.14	-2.06	2.59	0.817

STAI-state: state anxiety score of the standard Spielberger state-trait anxiety inventory; APAIS: Amsterdam preoperative anxiety inventory scale; * Significant difference using paired *t* test ($p < 0.05$).

reported that some similar components of citrus may reduce anxiety^{17,18}. Lehrner et al.¹⁷ found that women exposed to orange odor before dental surgery had a lower level of state anxiety, a more positive mood and a higher level of calmness. Although the main components of the essential oil in their study, demonstrated by gas chromatography, was in part different from that obtained in our study, the essential similar component was limonene, a flavonoid compound, which could be addressed as anxiolytic component.

The main component of CABd in our study was not similar to that of Carvalho and Costa¹¹. They obtained d-limonene 90.4% extracted from peel and leaves of citrus. In their study, sleeping time induced by pentobarbital, anxiolytic activity, and anticonvulsant activity were evaluated in mice model. The result of their study suggested sedative/hypnotic activity of *Citrus aurantium*.

Chemical analysis of flowers of *Sour orange* has been previously reported by an investigation as flavonoids, which are its main constituents¹⁹. Flavonoids are complex chemical molecules that may act as ligands for benzodiazepine receptors²⁰. The notion that flavonoids may be agonists of benzodiazepine receptors, suggest that the flavonoid, which was extracted from the CABd in our study, might behave as an agonist of benzodiazepine receptors and reduce preoperative anxiety.

The phenolic component threshold toxicity level has been confirmed between 1050 and 1600 mg.L⁻¹, as stated in other studies, the concentration components of CABd used in our study was too low to induce toxicity in the patients²¹⁻²⁴. However, based on traditional use of this herb in our society, we believe that the dose of CABd used in this study has no side effect on physiological responses. Fortunately, we observed no adverse effect during and after operation.

Citrus aurantium interferes with many drugs. Some of these drugs related to anesthesia are anti-anxiety, anti-hypertensive agents, and sedatives as well as antiemetic agents²⁵⁻²⁷. Although these interactions are due to *Citrus aurantium* peel

and fruit and there is no study establishing the interaction of CABd components with other medications, the patients with no history of medication and disease were included to prevent any bias in the study.

Despite anxiety related to anesthesia and surgery, there are several sources of fear that may interfere with an anxiety model study. The main preoperative anxiety risk factors have been listed in recent studies. These studies concluded that concern history about cancer, psychiatric disorders, depression, trait-anxiety level, postoperative pain, history of smoking, extend of the proposed surgery, and physical status according to ASA, as well as patient education are the main risk factors for anxious situation before surgery^{3,28-30}. We circumvented some problems using the same situation, such as holding area for all patients, choosing the patients scheduled for minor lower limb surgery, sharing the same operating room staff and preventing needling and any stress induced factors before evaluating anxiety and excluding subjects with some mentioned risk factors. Moreover, all participants had no history of using herbal medicine or any other medication on questioning.

We used both the Spielberger state-trait anxiety inventory (STAI) scale and the Amsterdam preoperative anxiety and information scale (APAIS) to evaluate preoperative anxiety. Boker's study confirmed significant and positive correlation between sum C (sum of "Anesthesia anxiety" and "Surgery anxiety") of APAIS and STAI-state scales¹⁶. The result of our study completely agrees with Boker's study.

Several advantages related to our study have to be addressed. First, the study is a double-blind randomized trial that enrolled appropriate number of patients with ASA I scheduled for minor outpatient surgery without any experience of previous hospitalization and surgery. Second, the use of both STAI-state and APAIS could reduce any bias while evaluating preoperative anxious situation. Third, regarding preoperative factors that may interfere with the study, we tried to omit some factors by choosing similar proper place and the same staff in the study.

Unfortunately, some problems related to this study are as follow: We were not able to record electrodermal activity (EDA) as a measure of autonomic arousal in response to stress. We also did not determine plasma cortisol or plasma catecholamine², in our study. These problems were circumvented using two methods of anxiety evaluation.

In conclusion, our study demonstrated that CABd may reduce preoperative anxiety in outpatient surgery. This result could open a window towards introducing herbal medicine for premedication as well as educate the anesthesiologist about using herbs and possible interaction with routine premedication.

Flor de *Citrus aurantium* e Ansiedade Pré-Operatória

Mahmood Akhlaghi ¹, Gholamreza Shabani ², Mahmoud Rafieian-Kopaei ³, Neda Parvin ⁴, Mitra Saadat ⁵, Mohsen Akhlaghi ⁶

Resumo: Akhlaghi M, Shabani G, Rafieian-Kopaei M, Parvin N, Saadat M, Akhlaghi M – Flor de *Citrus aurantium* e Ansiedade Pré-Operatória.

Justificativa e objetivos: Reduzir a ansiedade é muito importante antes da operação. A visita no pré-operatório e a utilização de pré-medicação são os métodos mais populares para se atingir esse objetivo, mas o papel da pré-medicação ansiolítica permanece incerto e os efeitos colaterais no pós-operatório podem partir de uma pré-medicação de rotina. *Citrus aurantium* é usado como medicina alternativa em alguns países para tratar a ansiedade. Recentemente, o papel ansiolítico dessa planta medicinal foi estabelecido em um estudo realizado em modelo animal. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito ansiolítico da flor de *Citrus aurantium* sobre a ansiedade pré-operatória.

Métodos: Foram estudados 60 pacientes ASA I submetidos a uma pequena cirurgia. Em um desenho randomizado e duplo-cego, dois grupos de 30 pacientes receberam uma das seguintes MPA oral duas horas antes da indução da anestesia: 1) *Citrus aurantium* destilado 1 mL.kg⁻¹ (Grupo C); 2) solução salina 1 mL.kg⁻¹ como placebo (Grupo P). A ansiedade foi medida antes e após pré-medicação com o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) e a Escala de Ansiedade e Informação Pré-Operatória de Amsterdam (APAIS) antes da operação.

Resultados: Após pré-medicação, tanto o IDATE quanto as escalas APAIS estavam diminuídos no Grupo C ($p < 0,05$), embora não tenham apresentado alterações significativas no Grupo P.

Conclusões: *Citrus aurantium* pode mostrar-se eficaz na redução da ansiedade pré-operatória em cirurgias de pequeno porte.

Unitermos: ANESTÉSICOS, *Citrus aurantium*; CIRURGIA, Cuidados pré-operatórios, Ambulatorial.

©2011 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

INTRODUÇÃO

Não há dúvida de que as pessoas se sentem ansiosas antes da realização de uma cirurgia ¹. Esse fenômeno está relacionado ao medo de um ambiente não familiar, da cirurgia e da eventual morte ². A incidência de ansiedade pré-operatória relatada varia de 11% a 80% em pacientes adultos. Nesse grande número de pacientes, a ansiedade pode influenciar o curso e o desfecho dos tratamentos cirúrgicos ³. Estabeleceu-se, em alguns estudos, correlação entre a ansiedade pré-operatória e algumas complicações como dor pós-operatória,

sedação endovenosa pós-operatória ou a necessidade de se administrar mais anestésico ⁴⁻⁷. Maranets e col. ⁵ observaram que um nível elevado de ansiedade basal prediz aumento das necessidades anestésicas intraoperatórias e sugeriram que os anestesiológicos deveriam modificar a dose inicial de indução com base no nível de ansiedade dos pacientes.

A redução da ansiedade antes da operação é muito importante. Descreveram-se diversos métodos para reduzir ou controlar esse problema psicológico relacionado à cirurgia. A avaliação pré-anestésica ambulatorial, assim como a visita durante a hospitalização e até mesmo pouco antes da cirurgia, reduz a ansiedade pré-operatória ⁸.

Além das vantagens da visita pré-operatória, com a tranquilização dos pacientes, a pré-medicação com fármacos ansiolíticos e sedativos reduz a ansiedade pré-operatória ⁹. Por outro lado, o papel da pré-medicação com um ansiolítico permanece desconhecido e o uso rotineiro de pré-medicação pode resultar em efeitos colaterais pós-operatórios ¹⁰.

O *Citrus aurantium*, conhecido como laranja amarga (o nome no Irã é *Nareg*), é produzido no norte e no sul do Irã. Tradicionalmente, é usado como um medicamento alternativo em alguns países para tratar ansiedade, insônia e como anticonvulsivante, o que sugere ações depressoras do sistema nervoso central (SNC) ¹¹. Em um modelo de ansiedade, o *Citrus aurantium* foi capaz de aumentar o tempo de sono induzido pelos barbitúricos. No modelo animal, esse efeito sedativo foi induzido de acordo com seu uso tradicional ¹¹.

A despeito de seu uso tradicional na redução da ansiedade e de seu efeito sedativo no modelo animal ¹², acreditamos que

Recebido pelo Medicinal Plants Research Center, (Shahrekord University of Medical Sciences), Shahrekord, Iran.

1. Médico; Professor Associado de Anestesiologia, Anesthesiology Department, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

2. Médico; Professor Assistente de Anestesiologia, Medicinal Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

3. PhD; Professor de Farmacologia, Medicinal Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

4. MA; Conferencista de Enfermagem, Medicinal Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

5. Médico; Clínico Geral, Medicinal Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

6. Estudante de Farmácia, Shiraz University of Medical Sciences, International Branch, Shiraz, Iran

Submetido em 4 de março de 2011.

Aprovado para publicação em 28 de março de 2011.

Correspondência para:

Dr. Gholamreza Shabani

Medicinal Plants Research Center

Shahrekord University of Medical Sciences,

8815713471 – Shahrekord, Iran

E-mail: akhlaghi236@yahoo.com

o efeito ansiolítico pré-operatório da flor de *Citrus aurantium* na ansiedade pré-operatória em pacientes marcados para cirurgia eletiva ainda não foi investigado. O presente estudo foi elaborado para avaliar os efeitos da flor de *Citrus aurantium* na ansiedade pré-operatória em pacientes agendados para cirurgias eletivas de pequeno porte.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (nº 87-8-4) da Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Irã (Professor H. Yousefi), em 9 de fevereiro de 2009. Sessenta pacientes consecutivos com idades entre 15 e 60 anos, estado físico ASA I, marcados para cirurgias de pequeno porte nos membros inferiores sob anestesia geral participaram deste estudo após assinarem termo de consentimento livre e informado. A visita pré-operatória foi realizada pelo anestesiológico no dia anterior à cirurgia. Os critérios de exclusão foram a presença de doenças do SNC, tumores malignos, uma variedade de distúrbios neuropsicológicos, uso de medicamentos incluindo fármacos relacionados à cirurgia e história de fumo ou uso de ópio, assim como qualquer doença cardiovascular. Nenhum dos pacientes tinha experiência prévia com anestesia, cirurgia ou história de hospitalização. A pré-medicação sedativa rotineira não foi administrada nos pacientes. No lugar dela, os pacientes foram alocados em dois grupos que receberam flor de *Citrus aurantium* (CABd) destilada ou placebo duas horas antes da cirurgia. Os pacientes foram alocados aleatoriamente, por meio computadorizado e duplo-cego em dois grupos de 30 pacientes cada.

Pétalas e estames frescos de flor de *Citrus aurantium* foram colhidos de plantas adultas de laranja amarga existentes no sul do Irã, no Medical Plants Research Center of Shahrekord University of Medical Sciences. O destilado de flor de *Citrus aurantium* (CABd) foi obtido a vapor e depois protegido até que os exames farmacológicos fossem realizados. Padronizou-se o CABd com base nas medidas de linalol e de compostos fenólicos e flavonoides totais como se segue:

Determinou-se a concentração de linalol pelo método de HPLC em fase reversa (C18 column, Agilent, Alemanha) ¹³. Utilizou-se um detector ultravioleta (UV) com comprimento de onda de 254 nm para se obter a cromatografia correspondente ao linalol. A fase móvel consistiu de 0,05 M de tampão fosfato (pH ajustado para 3) e acetonitrila a uma taxa de 50:50. A velocidade era de 1,3 mL.min⁻¹ e o volume da injeção de 100 µL. Criou-se uma curva-padrão usando-se a área sob a curva que resultou das diferentes doses de linalol. Repetiu-se o experimento três vezes e a quantidade de linalol na amostra foi determinada com o uso dessa curva-padrão.

Determinou-se a quantidade de compostos fenólicos totais no CABd por colorimetria com o reagente de Folin-Ciocalteu, utilizando o método descrito por Kim ¹⁴. Misturaram-se 5 mL de CABd ou ácido gálico (composto fenólico padrão) com o reagente de Folin-Ciocalteu (1:10 diluído em água destilada) e Na₂CO₃ aquoso (4 mL, 1 M). As misturas descansaram por 15 minutos e, em seguida, determinaram-se os fenóis totais

pela colorimetria a 765 nm. Criou-se uma curva-padrão com 0, 50, 100, 150, 200 e 250 mg.L⁻¹ de solução de ácido gálico em metanol:água (50:50, v/v). Os valores de fenol total foram expressos em termos de equivalente do ácido gálico (mg.g⁻¹), que é um composto comumente usado como referência. Repetiu-se o experimento três vezes.

Determinou-se a quantidade de flavonoides totais do CABd pelo método colorimétrico, como descrito por Chang ¹⁵. Misturaram-se 0,50 mL de CABd ou rutina (um composto flavonoide padrão) com 1,5 mL de metanol, 0,1 mL de cloreto de alumínio a 10%, 0,1 mL de acetato de potássio 1 M e 2,8 mL de água destilada, deixando essa mistura em temperatura ambiente durante 30 minutos. A seguir, mediu-se a absorbância da mistura a 415 nm com espectrofotômetro duplo-feixe (Unico UV-2100, Japão). Preparou-se a curva de calibração usando as soluções de rutina em metanol nas concentrações de 25 a 500 ppm em metanol. Repetiu-se o experimento por três vezes. Os flavonoides totais foram expressos em termos de equivalentes de rutina (mg.g⁻¹) usada, comumente, como o composto de referência.

O tempo de retenção do linalol, com as condições descritas na seção Métodos, foi de 2,8 min. A quantidade de linalol na amostra foi de 10 ppm (parte por milhão). O conteúdo de compostos fenólicos totais no CABd foi de 33 ± 0,4 mg.g⁻¹, equivalente ao ácido gálico, enquanto o de flavonoides totais no CABd foi de 29 ± 0,2 mg.g⁻¹, equivalente à rutina.

A quantidade média de compostos flavonoides e fenólicos totais foi de 29 ± 0,2 (mg.g⁻¹ rutina) e 33 ± 0,4 (mg.g⁻¹ ácido gálico), respectivamente. A concentração de linalol na amostra foi de 10 ppm. Finalmente, as concentrações de compostos flavonoides, fenólicos totais e linalol no CABd foram de 29 mg.mL⁻¹, 33 mg.mL⁻¹ e 0,01 mg.mL⁻¹, respectivamente.

No pré-operatório, todos os pacientes aguardaram na mesma área de espera para pacientes ambulatoriais, nas proximidades do centro cirúrgico. O ambiente, o pessoal de enfermagem e anestesia, assim como o psicólogo, foram os mesmos na área de espera para todos os pacientes. Como medida basal, a ansiedade pré-operatória foi avaliada por um psicólogo usando o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) e a Escala de Ansiedade e Informação Pré-Operatória de Amsterdam (APAIS). Uma enfermeira anestesista mediu a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA) 2 horas antes da cirurgia, na sala de espera. Em seguida, os pacientes dos grupos receberam CABd oral, 1 mg.kg⁻¹ (Grupo C) ou solução de soro fisiológico, 1 mL.kg⁻¹, como placebo (Grupo P) de acordo com a randomização por computador, imediatamente após a coleta dos valores basais. Duas horas depois, imediatamente antes da indução anestésica, a ansiedade foi reavaliada, usando-se os mesmos métodos, por outro anestesista e psicólogo que não sabiam a que grupo o paciente pertencia nem os valores basais.

O Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) é uma escala de 40 itens contendo 20 itens que avaliam o estado de ansiedade e 20, o traço de ansiedade ². Os escores totais para as seções de estado e traço, separadamente, variam de 20 a 80, com os escores mais altos denotando maiores níveis de ansiedade. A Escala de Ansiedade e Informação

Pré-Operatória de Amsterdam (APAIS) consiste de seis perguntas e varia de 6-30. A APAIS foi dividida em subescalas para separar a ansiedade com a anestesia ("soma A" do somatório das perguntas 1 e 2 sobre a ansiedade com a anestesia), a ansiedade com a cirurgia ("soma S" do somatório das perguntas 4 e 5) e o total dos dois escores (somatório combinado da ansiedade com a anestesia e a cirurgia, "soma C = soma A + soma S")¹⁶. Neste estudo, usamos o componente estado do IDATE (variação 20-80) e o componente soma C da APAIS (variação 4-20) para avaliar a ansiedade pré-operatória.

A frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA), que foram utilizadas amplamente como variáveis dependentes em estudos de comportamento para alterar os níveis de ansiedade, sendo frequentemente citadas como índices fisiológicos de estresse em psicologia, medicina da aviação e anestesia², foram obtidas em duas etapas: basal e imediatamente antes da indução da anestesia geral.

Em relação à distribuição normal das variáveis, os dados entre os grupos foram analisados pelo teste Qui-quadrado e testes *t* independentes, enquanto os dados de um grupo foram analisados com o uso do teste *t* pareado. Em todos os testes, um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Sessenta pacientes foram incluídos e completaram o estudo. O teste Qui-quadrado não demonstrou nenhuma diferença estatística na distribuição de homens e mulheres entre os grupos. De acordo com o teste *t* independente não se observaram diferenças significativas entre os grupos em relação a idade, valores basais no IDATE, APAIS e valores hemodinâmicos basais (Tabela I).

O teste *t* de Student pareado demonstrou que os pacientes no Grupo C estavam significativamente menos ansiosos do que os do Grupo P, de acordo com o IDATE e a APAIS

($p < 0,05$). As variáveis hemodinâmicas (exceto a FC no grupo P) não demonstraram alteração entre os dois grupos após a pré-medicação quando se usou o teste *t* pareado (Tabelas II e III).

DISCUSSÃO

A ansiedade pré-operatória não é apenas um estado emocional desagradável; ela pode levar a desordens psicológicas e fisiológicas significativas¹⁶. O efeito ansiolítico do destilado da flor da *Citrus aurantium* (CABd), quando usado por via oral, foi altamente significativo de acordo com o IDATE e a APAIS, representando o principal achado deste estudo. Tanto o IDATE quanto a APAIS foram reduzidos pelo CABd. Por outro lado, nenhum dos dois mudou no grupo placebo.

Na literatura, não encontramos nenhum estudo relacionado aos efeitos do CABd na ansiedade pré-operatória ou mesmo sobre o efeito ansiolítico desse medicamento fitoterápico nos homens. Estudos relataram que alguns componentes semelhantes aos da laranja podem reduzir a ansiedade^{17,18}. Lehrner e col.¹⁷ observaram que mulheres expostas ao odor da laranja antes de uma cirurgia odontológica apresentavam menores níveis de ansiedade, disposição mais positiva e calma acentuada. Apesar de os principais componentes do óleo essencial em seu estudo, que foram demonstrados por cromatografia gasosa, terem sido parcialmente diferentes em nosso estudo, o componente essencial semelhante foi o limoneno – um componente flavonoide que pode ser considerado ansiolítico.

O componente principal do CABd em nosso estudo não foi semelhante ao de Carvalho e Costa¹¹. Eles obtiveram 90,4% de d-limoneno extraído da pele e das folhas da laranja. Em seu estudo, o tempo de sono induzido por pentobarbital, a atividade ansiolítica e a atividade anticonvulsivante foram avaliados em um modelo animal, com camundongos. Os re-

Tabela I – Dados Basais do IDATE, APAIS e Parâmetros Hemodinâmicos

Variáveis	Grupo C (Média ± DP)	Grupo P (Média ± DP)	Intervalo de Confiança 95%		Valor-p
			Inferior	Superior	
Idade* (anos)	32,40 ± 11,72	29,33 ± 9,55	-2,45	8,59	0,271
IDATE*	52,23 ± 10,35	52,60 ± 9,79	-5,57	4,84	0,888
APAIS*	10,90 ± 2,09	10,80 ± 2,36	-1,05	1,25	0,863
Frequência cardíaca* (bpm)	79,46 ± 12,29	81,80 ± 13,65	-9,04	4,38	0,489
PA sistólica* (mmHg)	122,00 ± 8,76	125,33 ± 13,46	-9,20	2,53	0,260
PA diastólica* (mmHg)	85,33 ± 7,91	84,50 ± 10,55	-3,98	5,65	0,731

IDATE: escore do estado de ansiedade do Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberger; APAIS: Escala de Ansiedade e Informação Pré-Operatórios de Amsterdam; *Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com o uso do teste *t* independente.

Tabela II – Diferenças no IDATE, APAIS e Valores Hemodinâmicos Antes e Depois da Pré-Medicação no Grupo C

Variáveis	Diferenças (Média ± DP)	Erro-Padrão (Média)	Intervalo de Confiança 95%		Valor-p
			Inferior	Superior	
IDATE*	7,30 ± 6,53	1,19	4,85	9,74	0,000
APAIS*	1,80 ± 0,80	0,14	1,49	2,10	0,000
Frequência cardíaca* (bpm)	1,50 ± 4,21	0,76	-0,07	3,07	0,061
PA sistólica (mmHg)	1,33 ± 8,50	1,55	-1,84	4,50	0,397
PA diastólica (mmHg)	0,10 ± 1,86	0,34	-0,59	0,79	0,771

IDATE: escore do estado de ansiedade no Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberger; APAIS: Escala de Ansiedade e Informação Pré-Operatória de Amsterdam; *Diferenças significativas com o uso do teste *t* pareado ($p < 0,05$).

Tabela III – Diferenças no IDATE, APAIS e Valores Hemodinâmicos Antes e Depois da Pré-Medicação no Grupo P

Variáveis	Diferenças (Média ± DP)	Erro-Padrão (Média)	Intervalo de Confiança 95%		Valor-p
			Inferior	Superior	
IDATE	-0,60 ± 2,58	0,47	-1,56	0,36	0,213
APAIS	0,26 ± 1,11	0,20	-0,14	0,68	0,199
Frequência cardíaca* (bpm)	1,96 ± 4,68	0,85	0,21	3,71	0,029
PA sistólica (mmHg)	-1,86 ± 7,80	1,42	-4,78	1,04	0,201
PA diastólica (mmHg)	0,26 ± 6,24	1,14	-2,06	2,59	0,817

IDATE: escore do estado de ansiedade do Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberger; APAIS: Escala de Ansiedade e Informação Pré-Operatória de Amsterdam; *Diferenças significativas com o uso do teste *t* pareado ($p < 0,05$).

sultados do seu estudo sugerem atividade sedativo-hipnótica do *Citrus aurantium*.

A análise química das flores da laranja amarga foi relatada previamente por uma investigação com flavonoides, que são seus principais constituintes¹⁹. Flavonoides são moléculas químicas complexas que agem como ligantes para os receptores benzodiazepínicos²⁰. A noção de que os flavonoides são agonistas dos receptores benzodiazepínicos sugere que os flavonoides extraídos do CABd em nosso estudo podem agir como agonistas dos receptores benzodiazepínicos e reduzir a ansiedade pré-operatória.

O limiar do nível de toxicidade do componente fenólico foi confirmado entre 1.050 e 1.600 mg.L⁻¹, conforme declarado em outros estudos. A concentração dos componentes do CABd usados em nosso estudo foi muito pequena para induzir toxicidade nos pacientes²¹⁻²⁴. Entretanto, com base no uso tradicional dessa erva em nossa sociedade, acreditamos que a dose de CABd utilizada neste estudo não apresenta efeitos colaterais nas respostas fisiológicas. Felizmente, não observamos efeitos adversos durante e após a cirurgia.

O *Citrus aurantium* interfere com diversos fármacos. Alguns desses fármacos relacionados à anestesia incluem agentes antiansiedade, anti-hipertensivos e sedativos, assim

como anti-eméticos²⁵⁻²⁷. Apesar de essas interações se deverem à pele e à fruta da *Citrus aurantium*, não existem estudos estabelecendo a interação dos componentes do CABd com outros medicamentos; pacientes sem história de uso de medicamentos ou doenças foram incluídos para se prevenir qualquer tendenciosidade neste estudo.

Apesar da ansiedade relacionada à anestesia e à cirurgia, existem diversas fontes de ansiedade e medo que podem interferir com o modelo de estudo da ansiedade. Estudos recentes listaram os principais fatores de risco da ansiedade pré-operatória. Esses estudos concluíram que história de preocupação com câncer, distúrbios psiquiátricos, depressão, nível de traço de ansiedade, dor pós-operatória, história de fumo, extensão da cirurgia proposta, estado físico ASA, assim como educação do paciente, são os principais fatores de risco para ansiedade antes da cirurgia^{3,28-30}. Nós evitamos alguns desses problemas usando a mesma situação, como a mesma área de espera para todos os pacientes, a mesma sala de cirurgia, o mesmo pessoal, escolhendo os pacientes marcados para cirurgias de pequeno porte nos membros inferiores, prevenindo o uso de agulhas e quaisquer fatores induzidos pelo estresse antes de avaliar a ansiedade, bem como excluindo indivíduos com alguns dos fatores de risco

mencionados. Além disso, nenhum paciente apresentava história de uso de fitoterápicos ou qualquer outro medicamento quando questionado.

Utilizamos o Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberger (IDATE) e a Escala de Ansiedade e Informação Pré-operatórios de Amsterdam (APAIS) para avaliar a ansiedade pré-operatória. O estudo de Boker confirmou correlação positiva significativa entre a soma C (soma da “ansiedade com a anestesia” e da “ansiedade com a cirurgia”) do APAIS e da escala IDATE¹⁶. O resultado de nosso estudo está em consonância com o do estudo de Boker.

Diversas vantagens de nosso estudo devem ser abordadas. Em primeiro lugar, este é um estudo duplo-cego randomizado que incluiu um número adequado de pacientes ASA I, marcados para cirurgias ambulatoriais de pequeno porte sem nenhuma experiência prévia com hospitalização ou cirurgia. Em segundo lugar, o uso do IDATE e da APAIS poderia reduzir a tendenciosidade na avaliação da ansiedade pré-operatória. Em terceiro lugar, em relação aos fatores pré-operatórios que poderiam interferir no estudo, tentamos omitir alguns fatores ao optarmos por um lugar semelhante e o mesmo pessoal.

Infelizmente, também existem alguns problemas com este estudo. Em primeiro lugar, não fomos capazes de registrar a atividade eletrodérmica (AED) para medir a agitação autonômica em resposta ao estresse. Em segundo, não determinamos os níveis plasmáticos de cortisol ou catecolaminas². Esses problemas foram contornados com o uso de dois métodos de avaliação da ansiedade.

Concluindo, nosso estudo demonstrou que o CABd reduz a ansiedade pré-operatória na cirurgia ambulatorial. Esse resultado poderia abrir uma porta para a introdução de medicamentos fitoterápicos como pré-medicação, assim como educar os anestesiológicos sobre seu uso e eventual interação com medicamentos de rotina.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Cooke M, Chaboyer W, Schluter P et al. – The effect of music on preoperative anxiety in day surgery. *J Adv Nurs*, 2005;52:47-55.
- Wang SM, Kulkarni L, Dolev J et al. – Music and preoperative anxiety: a randomized, controlled study. *Anesth Analg*, 2002;94:1489-1494.
- Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN et al. – Risk factors for preoperative anxiety in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001;45:298-307.
- Osborn TM, Sandler NA – The effects of preoperative anxiety on intravenous sedation. *Anesth Prog*, 2004;51:46-51.
- Maranets I, Kain ZN – Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg*, 1999;89:1346-1351.
- Kain ZN, Sevarino F, Alexander GM et al. – Preoperative anxiety and postoperative pain in women undergoing hysterectomy. A repeated-measures design. *J Psychosom Res*, 2000;49:417-422.
- Hobson JA, Slade P, Wrench IJ et al. – Preoperative anxiety and postoperative satisfaction in women undergoing elective caesarean section. *Int J Obstet Anesth*, 2006;15:18-23.
- Klopfenstein CE, Forster A, Van GE – Anesthetic assessment in an outpatient consultation clinic reduces preoperative anxiety. *Can J Anaesth*, 2000;47:511-515.
- Iizawa A, Oshima T, Kasuya Y et al. Oral tandospirone and clonidine provide similar relief of preoperative anxiety. *Can J Anaesth*, 2004;51:668-671.
- Ng EH, Miao B, Ho PC – Anxiolytic premedication reduces preoperative anxiety and pain during oocyte retrieval. A randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod*, 2002;17:1233-1238.
- Carvalho-Freitas MI, Costa M – Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. *Biol Pharm Bull*, 2002;25:1629-1633.
- Pultrini AM, Galindo LA, Costa M – Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. *Life Sci*, 2006;78:1720-1725.
- Vaddi HK, Ho PC, Chan YW et al. – Terpenes in ethanol: haloperidol permeation and partition through human skin and stratum corneum changes. *J Control Release*, 2002;81:121-133.
- Kim DO JSLC – Antioxidant capacity of phenolic phytochemicals from various cultivars of plums. *J Food Chem*, 2003;81:321-326.
- Chang C YMWHCJ – Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. *J Food Drug Analysis*, 2002;10:178-182.
- Boker A, Brownell L, Donen N – The Amsterdam preoperative anxiety and information scale provides a simple and reliable measure of preoperative anxiety. *Can J Anaesth*, 2002;49:792-798.
- Lehrner J, Eckersberger C, Walla P et al. – Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patients. *Physiol Behav*, 2000;71:83-86.
- Lehrner J, Marwinski G, Lehr S et al. – Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol Behav*, 2005;86:92-95.
- Carnat A, Carnat AP, Fraisse D et al. – [Standardization of the sour orange flower and leaf]. *Ann Pharm Fr*, 1999;57:410-414.
- Medina JH, Paladini AC, Wolfman C et al. – Chrysin (5,7-di-OH-flavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. *Biochem Pharmacol*, 1990;40:2227-2231.
- Fugh-Berman A MA – Citrus aurantium, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. *Exp Biol Med*, 2004;229:695-697.
- Silva Brum LF, Emanuelli T, Souza DO et al. – Effects of Linalool on Glutamate Release and Uptake in Mouse Cortical Synaptosomes. *Neurochemical Research*, 2010;26:191-194.
- Hink WF LTCMG – Toxicity of linalool to life stages of the cat flea. *J Med Entomol* 1998; 25:1-4.
- Fang HHP, Chan O-C – Toxicity of phenol towards anaerobic biogranules. *Water Res*, 1997;31:2229-2242.
- Firenzuoli F GLGC – Adverse reaction to an adrenergic herbal extract (*Citrus aurantium*). *Phytomedicine*, 2005;12:53-57.
- Bui LT NDAPJ – Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange. *Ann Pharmacother*, 2006;40:53-57.
- Bent S PANJ – Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Am J Cardiol*, 2004;94:1359-1361.
- Bondy LR, Sims N, Schroeder DR et al. – The effect of anesthetic patient education on preoperative patient anxiety. *Reg Anesth Pain Med*, 1999;24:158-164.
- Kiyohara LY, Kayano LK, Oliveira LM et al. – Surgery information reduces anxiety in the pre-operative period. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, 2004;59:51-56.
- Pekcan M, Celebioglu B, Demir B et al. – The effect of premedication on preoperative anxiety. *Middle East J Anesthesiol*, 2005;18:421-433.

Resumen: Akhlaghi M, Shabani G, Rafieian-Kopaei M, Parvin N, Saadat M, Akhlaghi M – Flor del *Citrus aurantium* y la Ansiedad Preoperatoria.

Justificativa y objetivos: Reducir la ansiedad es algo muy importante antes de la operación. La visita en el preoperatorio y la utilización de premedicación, son los métodos más populares para alcanzar ese objetivo, pero el rol de la premedicación ansiolítica permanece como incierto y los efectos colaterales en el postoperatorio pueden originarse de una premedicación de rutina. El *Citrus aurantium* es usado

como medicina alternativa en algunos países para tratar la ansiedad. Recientemente, el papel ansiolítico de esa planta medicinal quedó establecido en un estudio realizado en un modelo animal. El objetivo de este estudio, fue evaluar el efecto ansiolítico de la flor del *Citrus aurantium* sobre la ansiedad preoperatoria.

Métodos: Fueron estudiados 60 pacientes ASA I sometidos a una pequeña operación. En un proyecto randomizado y doble ciego, dos grupos de 30 pacientes recibieron una de las siguientes MPA oral dos horas antes de la inducción de la anestesia: 1) Flor del *Citrus aurantium* destilado 1 mL.kg⁻¹ (Grupo C); 2) solución salina 1 mL.kg⁻¹ como placebo (Grupo P). La ansiedad se midió antes y después de la

premedicación con el Inventario de Ansiedad Trazo-Estado (IDATE), y la Escala de Ansiedad e Información Preoperatoria de Ámsterdam (APAIS) antes de la operación.

Resultados: Después de la premedicación, tanto el IDATE como las escalas APAIS se habían reducido en el Grupo C ($p < 0,05$), aunque no hayan presentado alteraciones significativas en el Grupo P.

Conclusiones: El *Citrus aurantium* puede ser eficaz para la reducción de la ansiedad preoperatoria en las cirugías menores.

Descriptores: ANESTÉSICOS, *Citrus aurantium*; CIRUGÍA, Cuidados preoperatorios, Ambulatorial.